

5/7/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011594779 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 1998-011907/ 199802

**Lipid-lowering drug and edible composition - contain iso-flavone derivative and are used for prophylaxis and treatment of hyperlipaemia, arteriosclerosis, etc.**

Patent Assignee: FUJIKO KK (FUJI-N)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 9255570	A	19970930	JP 9664368	A	19960321	199802 B

Priority Applications (No Type Date): JP 9664368 A 19960321

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 9255570	A	6	A61K-031/35	

Abstract (Basic): JP 9255570 A

A lipid-lowering drug comprises an isoflavone derivative of formula (I), where R1 = H or OH, and R2 = OH, O-glucoside, O-(6''-O-succinyl)glucoside, O-(6''-O-malonyl)glucoside or O-(6''-O-acetyl)glucoside. Also claimed is an edible composition containing (I).

(I) is daidzein, daidzin, 6''-O-succinyl daidzin, 6''-O-malonyl daidzin or 6''-O-acetyl daidzin. In an example, Sprague-Dawley female rats (11-week-old, n = 5) were subjected to ovariectomy. After 7 days, the rats were given daidzin (suspended in 1 % aqueous HPC) p.o. for 4 weeks and then fasted overnight. The serum levels of neutral fat, total cholesterol, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol were measured. Daidzin reduced serum cholesterol levels dose-dependently in the range of 25-75 mg/kg/day.

USE - The drug and edible composition are useful for the prophylaxis and treatment of e.g. hyperlipaemia, arteriosclerosis, ischaemic cardiopathy and cerebrovascular disease. Daily dose of (I) is 0.1-4 (preferably 0.2-1) mg/kg.

ADVANTAGE - (I) is highly safe and reduces blood lipid levels, especially serum cholesterol levels.

Dwg.0/0

Derwent Class: B02; D13; E13

International Patent Class (Main): A61K-031/35

International Patent Class (Additional): A23L-001/06; A23L-001/30;

A23L-002/52; A61K-031/70; C07D-311/36; C07H-017/07

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-255570

(43) 公開日 平成9年(1997)9月30日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/35	ADN		A 6 1 K 31/35	ADN
A 2 3 L 1/06			A 2 3 L 1/06	
1/30			1/30	B
2/52			A 6 1 K 31/70	ABX
A 6 1 K 31/70	ABX		C 0 7 D 31/36	
審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 6 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平8-64368

(22) 出願日 平成8年(1996)3月21日

(71) 出願人 591183625

フジッコ株式会社

兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地  
4

(72) 発明者 植杉 岳彦

静岡県静岡市谷田40-1-308

(72) 発明者 平井 邦昌

兵庫県明石市大久保町松陰1119-4-104

(72) 発明者 戸田 登志也

兵庫県西宮市大社町2-12-201

(72) 発明者 奥平 武則

兵庫県神戸市北区惣山町4-6-8

(74) 代理人 弁理士 角田 嘉宏

最終頁に続く

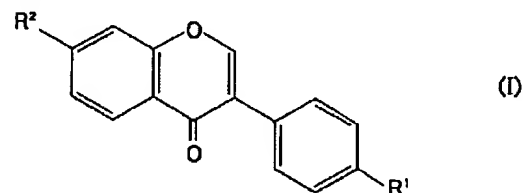
(54) 【発明の名称】 血中脂質濃度を低減させる薬剤及び可食性組成物

(57) 【要約】

【課題】高脂血症、特に高コレステロール血症や、動脈硬化症等の予防及び治療に有効な薬剤及び可食性組成物を提供する。

【解決手段】一般式 (I)

【化6】

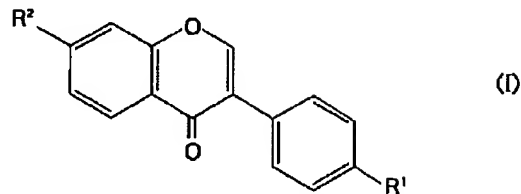


〔式中、R¹は、HまたはOHを表し、R²は、OH、O-グルコシド基、O-(6"-O-サクシニル)グルコシド基、O-(6"-O-マロニル)グルコシド基または、O-(6"-O-アセチル)グルコシド基を表す〕で示されるイソフラボン誘導体を有効成分として含有することを特徴とする、血中脂質濃度を低減させるための薬剤及び可食性組成物。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式(I)

## 【化1】

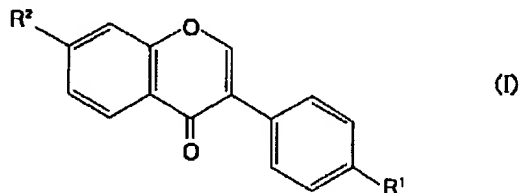


〔式中、R¹は、HまたはOHを表し、R²は、OH、0-グルコシド基、0-(6"-0-サクシニル)グルコシド基、0-(6"-0-マロニル)グルコシド基または、0-(6"-0-アセチル)グルコシド基を表す〕で示されるイソフラボン誘導体を有効成分として含有することを特徴とする、血中脂質濃度を低減させる薬剤。

【請求項2】 前記イソフラボン誘導体が、ダイゼイン、ダイズイン、6"-0-サクシニルダイズイン、6"-0-マロニルダイズインまたは6"-0-アセチルダイズインである、請求項1記載の薬剤。

## 【請求項3】 一般式(I)

## 【化2】



〔式中、R¹は、HまたはOHを表し、R²は、OH、0-グルコシド基、0-(6"-0-サクシニル)グルコシド基、0-(6"-0-マロニル)グルコシド基または、0-(6"-0-アセチル)グルコシド基を表す〕で示されるイソフラボン誘導体を有効成分として含有することを特徴とする、血中脂質濃度を低減させるために用いられる可食性組成物。

【請求項4】 前記イソフラボン誘導体が、ダイゼイン、ダイズイン、6"-0-サクシニルダイズイン、6"-0-マロニルダイズインまたは6"-0-アセチルダイズインである、請求項3記載の可食性組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、高脂血症、動脈硬化等の治療や予防に有用な薬剤及び可食性組成物に関する。さらに詳細には、イソフラボン誘導体を有効成分として含有することを特徴とし、高い安全性をもって、生体内における脂質代謝を改善し、血中の脂質濃度を低減せしめる薬剤及び可食性組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】近年、ライフスタイルの変化や高齢化に伴い、運動不足、栄養過多、ホルモンバランスの崩れ(閉経時等)などに起因すると考えられる高脂血症が、大きな問題となってい

る。

【0003】現在、高コレステロール血症を含む高脂血症と、粥状動脈硬化との因果関係は半ば常識として知られるところであり、かかる粥状動脈硬化は、現代の主要な成人病である虚血性心疾患や脳血管障害の基礎をなすという意味において、重大な意義を有している(荒井秀典、「総コレステロールと動脈硬化」、臨床成人病、25巻、10号、1200~1204頁(1995))。

【0004】また、最近の研究により、乳癌や大腸癌等の発症とコレステロールとの因果関係も指摘され、種々の実験に基づく立証がなされてきている。

【0005】ところで、高脂血症に対する治療法または予防法としては、運動療法、食事療法及び薬物療法が提案されている。このうち現在採用されている高脂血症の治療の基本は食事療法であるが、家庭で行う場合には栄養学的に正しい知識が必要であり、ときに低栄養、特に蛋白質、ビタミンまたはミネラル分等の不足を招きやすく、患者にとって最も適切な態様にて実施することは困難であるという実状にある。また、運動療法によれば、血中の中性脂肪を有効に低下させることは可能であるものの、血中コレステロール値にはほとんど影響がないとの報告がなされている(佐々木淳、「運動による血清脂質コントロール、動脈硬化の予防」、臨床成人病、25巻10号、1260~1263頁(1995))。薬物療法に関しては、各種の薬物が開発され、治療に供されているが、その有効成分によっては、副作用を有したり、急激に強い効果を発揮するものもあり、医師のもとで、十分なモニタリングを行いながら投与する必要がある。

【0006】従って、副作用を伴わず、穏やかに血中の脂質を低下せしめる作用を有する薬剤及び、食事などで摂取することにより効果が発揮される可食性組成物は、動脈硬化等の成人病予防の観点から極めて重要であり、これらの開発が希求されているところである。

【0007】かかる薬剤や組成物を提供すべく、EPA及びDHA等のn-3系多価不飽和脂肪酸の研究が行われてきた。しかし、これら不飽和脂肪酸は、中性脂肪を効果的に低下せしめることが示されたものの、総コレステロール値の低下については、4年という長期間の投与を必要とし、4年以下の短期間投与の場合には、むしろ総コレステロール値を有意に上昇せしめることが報告されている(浜崎智仁、「DHA・EPAの機能と治療効果」、臨床成人病、25巻、10号、1265~1269頁(1995))。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明は、上述した当該技術分野における課題に鑑みて、本発明者らが様々な食品成分について幅広く鋭意研究を重ねた結果、大豆などに多く含まれるイソフラボン誘導体のうち一般式(I)で示される化合物が、血清コレステロール値を有意に低下させる作用を有しており、且つ、生体に対する安全性

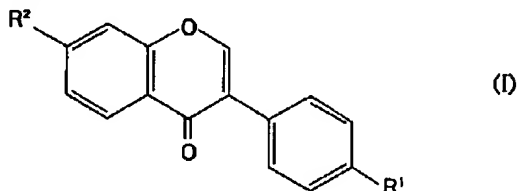
も高いことを知見するに至って発明されたものであり、以下の薬剤及び可食性組成物を提供する。

【0009】すなわち本発明は、以下の(1)から(4)に記載する特徴を有するものである。

【0010】(1)一般式(I)

【0011】

【化3】



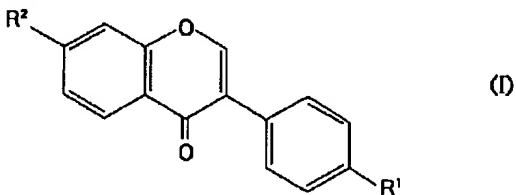
【0012】[式中、R<sup>1</sup>は、HまたはOHを表し、R<sup>2</sup>は、OH、0-グルコシド基、0-(6"-0-サキシニル)グルコシド基、0-(6"-0-マロニル)グルコシド基または、0-(6"-0-アセチル)グルコシド基を表す]で示されるイソフラボン誘導体を有効成分として含有することを特徴とする、血中脂質濃度を低減させる薬剤。

【0013】(2)前記イソフラボン誘導体が、ダイゼイン、ダイズイン、6"-0-サキシニルダイズイン、6"-0-マロニルダイズインまたは6"-0-アセチルダイズインである、前記(1)の薬剤。

【0014】(3)一般式(I)

【0015】

【化4】



【0016】[式中、R<sup>1</sup>は、HまたはOHを表し、R<sup>2</sup>は、OH、0-グルコシド基、0-(6"-0-サキシニル)グルコシド基、0-(6"-0-マロニル)グルコシド基または、0-(6"-0-アセチル)グルコシド基を表す]で示されるイソフラボン誘導体を有効成分として含有することを特徴とする、血中脂質濃度を低減させるために用いられる可食性組成物。

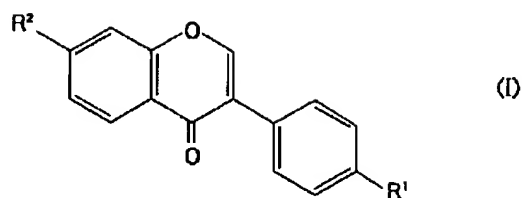
【0017】(4)前記イソフラボン誘導体が、ダイゼイン、ダイズイン、6"-0-サキシニルダイズイン、6"-0-マロニルダイズインまたは6"-0-アセチルダイズインである、前記(3)の可食性組成物。

【0018】

【発明の実施の形態】本発明の血中脂質を低減させる薬剤及び可食性組成物に有効成分として含有されるイソフラボン誘導体は、一般式(I)

【0019】

【化5】



【0020】[式中、R<sup>1</sup>は、HまたはOHを表し、R<sup>2</sup>は、OH、0-グルコシド基、0-(6"-0-サキシニル)グルコシド基、0-(6"-0-マロニル)グルコシド基または、0-(6"-0-アセチル)グルコシド基を表す]で示される化合物である。

【0021】上記一般式(I)で示されるイソフラボン誘導体のうち、ダイゼイン、ダイズイン、6"-0-サキシニルダイズイン、6"-0-マロニルダイズインまたは6"-0-アセチルダイズインが、有効成分として特に好ましい。

【0022】上記イソフラボン誘導体は、例えば大豆種子もしくはその一部、または大豆発酵物、特に好ましくは大豆胚軸または納豆などから抽出及び精製を行うことにより得ることができる。具体的には、原料大豆胚軸または納豆のアルコール抽出物を、吸着カラムクロマトグラフィー、ゲルカラムクロマトグラフィー、さらに逆相系のカラムクロマトグラフィーに適用することで精製して、得られる。

【0023】また、イソフラボン誘導体のうちダイズイン及びダイゼインは、フジッコ株式会社製のものを入手することも可能である。

【0024】本発明の薬剤及び可食性組成物は、血中脂質濃度、特に血清コレステロール値を低減させることができるので、高脂血症、動脈硬化症、ひいては、虚血性心疾患、脳血管障害等、及び、例えば乳癌や大腸癌等の一部の癌などの予防や治療において有用である。

【0025】一般式(I)で示されるイソフラボン誘導体は、後記した急性毒性試験の結果に示すように、いずれも経口及び皮下に、5,000~10,000mg/kgの技術的限界量をマウスまたはラットに対して投与した場合に、これらの化合物に起因すると考えられる死亡例及び中毒症状は一切認められなかった。従ってこれらの化合物は低毒性であり、極めて安全性が高く、所望の作用効果を得るために用いられる物質として好適である。

【0026】一般式(I)で示されるイソフラボン誘導体の投与または摂取量は、投与または摂取対象者の状態や年齢、投与経路等により異なるが、通常、0.1~4 mg/kg体重/日、好ましくは0.2~1 mg/kg体重/日が用いられる。投与または摂取は、一日一回、または必要に応じて複数回に分けて、所定量を用いればよい。

【0027】本発明の薬剤は、前記した種々の疾患状態の予防や治療を目的として、好ましくは経口的に投与される。

【0028】本発明の薬剤の投与に際しては、製剤用として当該技術分野において常用され、且つ混合時に有効

成分であるイソフラボン誘導体に対して反応性を呈したり、それを失活せしめることのない、薬理的に許容する担体を混合し、適宜、投与に適した単位服用形態の組成物を調製するとよい。

【0029】例えば経口投与に好適な剤形として、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤もしくは顆粒剤等の固形製剤を調製するためには、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ラクトース、グルコース、シュクロース等の賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の表面活性剤、グリセリン等の可塑剤などが用いられ、常法に従って製剤化される。これら錠剤、顆粒剤、カプセル剤等は、例えば腸溶性製剤のように、体内での崩壊、吸収を調節するために適宜コーティングを施すことも可能である。

【0030】また、経口投与のために、例えば乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤もしくはエリキシル剤といった液体製剤を常法に従って製造してもよい。液体製剤は、用時、水または他の適切な媒体に溶解または懸濁する形態としても提供されうる。

【0031】これらの製剤は、本発明のイソフラボン誘導体を0.5重量%以上、好ましくは2~25重量%の割合で配合したものであるとよい。

【0032】さらに、本発明の薬剤には、治療や予防に有効であると考えられる他の有効成分が含有されてもよい。

【0033】本発明の、一般式(I)で示されるイソフラボン誘導体を有効成分として含有する、血中脂質濃度を低減させるために用いられる可食性組成物は、前記有効成分を、0.001重量%以上、好ましくは0.01~10重量%含有するものである。

【0034】可食性組成物の形態としては、例えば、飲

料、菓子、加工食品、調味料等に適した、種々の形態とすることが可能であり、特に限定されるものではない。可食性組成物とするために、通常使用される賦形剤、増量剤、安定化剤、乳化剤、甘味剤、香味剤、着色剤及び発色剤等を、適宜、有効成分に対して好ましくない影響を及ぼさない限りにおいて配合し、製造すればよい。本発明を以下の実施例にて更に詳細に説明するが、本発明がこれら実施例の開示によって限定されるものではない事はもちろんである。

#### 【0035】

【実施例】以下の実施例において、一般式(I)で示されるイソフラボン誘導体のうち代表的な化合物である、7-O-グルコピラノシル-4'-ヒドロキシ-イソフラボン(すなわちダイズイン(純度99%以上、フジッコ株式会社製))と、7,4'-ジヒドロキシ-イソフラボン(すなわちダイゼイン(純度97%以上、フジッコ株式会社製))を用いて、その作用効果を調べた。

#### 【0036】(実施例1) 卵巣摘除ラットにおける7-O-グルコピラノシル-4'-ヒドロキシ-イソフラボンの血清コレステロール値低下作用

卵巣摘除後7日目の11週齢雌性Sprague-Dawley系ラット5匹を一群とし、1%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液に懸濁したダイズインを、表1に示す種々の投与量にて、通常の給水を行いながら4週間にわたり、ゾンデを用いて連日経口投与した。1晩絶食させた後、各ラットの下大静脈より採血し、血清中の中性脂肪、総コレステロール、HDL-コレステロール及びLDL-コレステロールの各濃度を定量した。対照群は、1%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液のみを強制経口投与した。各脂質濃度の測定結果を表1に示す。

#### 【0037】

#### 【表1】

投与量 (mg/kg/日)	血清脂質(mg/dl)			
	中性脂肪	総コレステロール	HDL-コレステロール	LDL-コレステロール
0(対照群)	86.7±17.9	89.7±9.2	28.4±4.8	61.3±5.9
10	87.3±20.9	85.5±17.4	31.8±13.3	63.7±14.5
25	81.3±19.7	69.7±10.4	28.5±8.0	41.2±4.7
50	83.1±29.5	45.4±11.2	12.9±6.5	32.5±5.7
75	70.7±23.6	36.1±6.7	7.3±3.1	28.9±4.4

【0038】表1から明らかなように、ダイズインを25mg/kg/日から75mg/kg/日の範囲で投与することにより、用量依存的に血清中の総コレステロール、HDLおよびLDLコレステロール濃度が低下し、ダイズインが

血清中のコレステロールを低減せしめる効果を有することが示された。

【0039】(実施例2) 卵巣摘除ラットにおける種々のイソフラボン誘導体による血清コレステロール値低下

**作用**

卵巣摘除後7日目の11週齢雌性Sprague-Dawley系ラット5匹を一群として、表2に示す各イソフラボン誘導体を、各々の投与量にて、実施例1と同様に4週間にわた

り経口投与した後、絶食、採血して、各脂質濃度を定量した。得られた結果を表2に示す。

【0040】

【表2】

イソフラボン誘導体による血清脂質濃度への作用

化合物名	投与量 (mg/kg/日)	血清脂質(mg/dl)			
		中性脂肪	総コレステロール	HDL-コレステロール	LDL-コレステロール
—	0(対照群)	75.1±15.3	87.1±11.8	45.3±14.3	41.8±14.2
ダイズイン	50	73.9±20.0	31.9±8.9	15.6±8.8	16.3±8.3
ダイゼイン	25	71.0±22.0	54.3±11.2	25.7±9.5	32.1±5.2
	50	72.1±23.6	32.2±6.7	18.5±6.2	15.7±4.4
6"-0-サキシニルダイズイン	25	72.4±21.8	53.4±10.8	24.3±6.7	29.1±6.3
	50	73.1±22.4	32.4±7.5	17.9±7.8	14.5±5.3
6"-0-マロニルダイズイン	25	73.2±18.8	54.5±8.9	25.8±8.7	29.2±4.3
	50	72.8±22.7	31.8±9.5	18.2±7.4	13.6±3.2
6"-0-7-ヒドロキシダイズイン	25	72.8±23.4	55.1±10.3	25.7±7.6	29.4±4.3
	50	72.4±21.6	33.4±7.5	17.2±6.5	16.2±5.3

【0041】表2に明らかに示されるように、用いたイソフラボン誘導体はすべて、前記ダイズインと同様に血清中の総コレステロール、HDLおよびLDLコレステロール濃度の低下作用を有していた。

【0042】上記実施例1及び2から、一般式(I)で示される化合物のうち代表的な化合物である、7-0-グルコピラノシル-4'-ヒドロキシイソフラボン(ダイズイン)、7,4'-ジヒドロキシイソフラボン(ダイゼイン)、6"-0-サキシニルダイズイン、6"-0-マロニルダイズイン及び6"-0-アセチルダイズインは、血清コレステロール値の低下作用を有することが認められ、高脂血症や動脈硬化症等の治療や予防に有効であることが確かめられた。

【0043】以下に、本発明の薬剤に含有されるイソフラボン誘導体の急性毒性試験及び製剤例を示す。

**【0044】急性毒性試験**

5週齢のICR系マウスおよび5週齢のSprague-Dawley系ラットの雌雄それぞれ10匹づつを一群とし、オリーブ油に懸濁したダイズインまたはダイゼインを、各々2,500、5,000および10,000mg/kgの量で経口投与または、1,250、2,000および5,000mg/kgの量で皮下投与し、投与後14日間、観察を継続した。いずれの群においてもダイズインまたはダイゼインに起因すると考えられる死亡例はなく、また中毒症状も認められなかった。従って、LD<sub>50</sub>の算出は不可能であった。

【0045】製剤例1：本発明のイソフラボン誘導体を含有する錠剤

以下の表3に記載した各成分を、所定量目ずつ準備した。

【0046】

【表3】

**錠剤の組成**

澱粉	120g
ダイズイン	50g
乳糖	40g
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10g
ステアリン酸マグネシウム	1g

【0047】各成分を、それぞれ60～120メッシュの篩で分級し、次いで、V型混合機で一括して混合した。これを、直接打錠機(TG2S：エルエーカ社製)で錠剤に成形し、直径8.5mmの普通面の素錠1000個を製造した。

【0048】製剤例2：本発明のイソフラボン誘導体を含有するカプセル剤

下記表4に記載した各成分を、所定量目ずつ準備した。

【0049】

【表4】

## カプセル剤の組成

澱粉	130 g
ダイゼイン	110 g
乳糖	50 g
カルボキシメチルセルロースカルシウム	7 g
ステアリン酸マグネシウム	3 g

【0050】各成分を、それぞれ60メッシュの篩で分級し、次いで、V型混合機で一括して混合した。これを1号カプセル1000錠に充填してカプセル剤とした。

【0051】次に、本発明のイソフラボン誘導体を含有する可食性組成物の調製例を示す。

【0052】調製例1：本発明のイソフラボン誘導体を含有する飲料の調製

下記表5に記載した各材料を、所定量ずつ準備した。

【0053】

【表5】

## 飲料の組成

混合異性化糖	30.00 g
果汁	20.00 g
クエン酸	1.00 g
ダイゼイン	0.05 g
香料	0.20 g
水	148.45 g

【0054】次に、水にダイゼインを加えて懸濁させ、その後、得られた液体に残りの材料を混合した後、122～138℃で1秒間、瞬間殺菌して、180 ml容のガラス瓶に充填した。

【0055】このようにして調製した飲料は、渋味や収斂味が無く、また、果汁本来の風味が損なわれておらず非常に美味であって、果汁入り清涼飲料として嗜好性及び食品衛生上満足できるものであった。

【0056】調製例2：本発明のイソフラボン誘導体を含有するゼリーの調製

まず、下記表6に示した材料を、所定量目ずつ準備した。

【0057】

【表6】

## ゼリーの組成

果汁	50.00 g
グラニュー糖	38.00 g
水飴	12.00 g
寒天	2.50 g
ダイゼイン	0.15 g
香料	0.20 g

【0058】次に、水にダイゼインを加えて分散させ、得られた液体に、果汁、水飴及び香料を添加混合し、別途寒天とグラニュー糖を混合して混合液に添加した。

【0059】これらをよくかき混ぜながら、約90℃まで加熱し、寒天を溶かした。この溶融物を50 ml用のプラスチックのカップに分注した後、カップの上面をプラスチックフィルムでシールし、5～10℃で冷却して凝固させ、ゼリーを得た。

【0060】このようにして調製したゼリーは、非常に美味であり、「デザート」として優れた品質を有するものであった。

【0061】

【発明の効果】本発明によれば、血中脂質濃度を低減させることによって、高脂血症、特に高コレステロール血症や、動脈硬化症等の予防及び治療に有効な薬剤及び可食性組成物が提供される。

【0062】また、本発明の薬剤及び可食性組成物の有効成分である、一般式(I)で示されるイソフラボン誘導体は、安全性という面においても、味や臭い等の食品成分に要求される嗜好的な面においても優れているので、任意に様々な態様によって摂取・投与されうるといふ利点を有するものである。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>

// C 07 D 311/36

C 07 H 17/07

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 07 H 17/07

A 23 L 2/26

2/00

F

(72)発明者 石田 均司

静岡県静岡市瀬名3107-2

(72)発明者 辻 邦郎

静岡県静岡市池田1375-11